Pr 260 c4

MÉMOIRES
DU
MUSÉUM NATIONAL
D'HISTOIRE NATURELLE

NOUVELLE SÉRIE

Série D, Sciences physico-chimiques

TOME I

FASCICULE 2

A. RESPLANDY

PRÉPARATION DES BASES «NOR»

PARIS
ÉDITIONS DU MUSÉUM
36, rue Geoffroy-Saint-Hilaire (V^e^)

1962

Source : MNHN, Paris

Source : MNHN, Paris

Pr 260 24

MÉMOIRES DU MUSÉUM NATIONAL D'HISTOIRE NATURELLE

Série D. Sciences physico-chimiques, Tome I, fasc. 2. — Pages 47 à 62

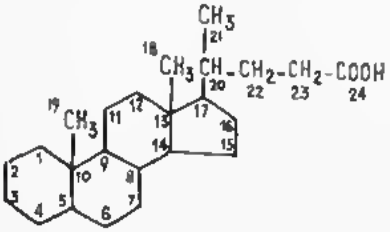
PRÉPARATION DES BASES « NOR »

par

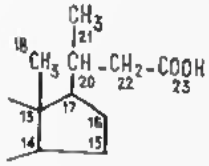
A. RESPLANDY

Introduction

On a introduit le préfixe « nor » dans la littérature chimique pour désigner les homologues inférieurs de certaines substances qui sont considérées comme termes de référence. L'association de « nor » à une désignation consacrée par l'usage ou les règles de la nomenclature implique donc l'absence d'un groupement — CH_2 — sans qu'il y ait de modification essentielle de structure. C'est ainsi que l'acide norcholanique possède dans sa chaîne latérale un — CH_2 — de moins que l'acide cholanique.



acide cholanique



acide norcholanique

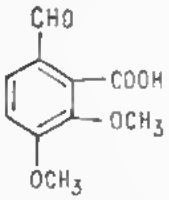
Certains auteurs ont pensé qu'à l'origine « nor » correspondait à l'expression « N ohne Radikal » mais sans aucun doute ce préfixe n'a jamais été que l'abréviation de « normal », c'est-à-dire un moyen simple pour évoquer une similitude de constitution.

D'après J. H. Gaddum [2] il semble que le préfixe « nor » ait été utilisé pour la première fois dans la littérature chimique en 1868 par A. Matthiessen. Cet auteur, étudiant l'action de l'acide chlorhydrique

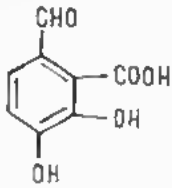
BIBL DU MUSEUM D'HIST. NATUR.

Source : MNHN, Paris

concentré sur l'acide opianique (*) $C_{10}H_{10}O_5$ qu'il considérait déjà comme le dérivé diméthylé d'un hypothétique « acide opianique normal » $C_8H_6O_5$ [3], obtint un produit monométhylé : $C_9H_8O_5$ pour lequel il proposa l'appellation suivante : « monomethyl-normal-opianic acid or, if the contraction is possible, *methyl-noropianic acid* » [7].



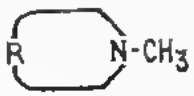
acide opianique



"acide opianique normal" de Matthiesen

Nous rappelons qu'actuellement lorsque « nor » est employé simplement devant un nom de substance, on sous-entend que le carbone manquant est celui d'indice le plus élevé dans la représentation conventionnelle de cette substance (cf. exemple de l'acide norcholanique) ; dans le cas contraire on précise la position du carbone disparu : par exemple un acide cholanique qui n'aurait pas de méthyle en 19 s'appellerait : acide 19-norcholanique [4]. Une « base nor » est donc systématiquement un produit N-déméthylé.

Dans le cadre des recherches poursuivies au Muséum nous limiterons notre exposé à l'étude des bases végétales ; c'est-à-dire pratiquement aux problèmes posés par la déméthylation de bases tertiaires dont l'azote est impliqué dans un hétérocycle selon le schéma suivant :



Nous examinerons dans l'ordre chronologique les principales méthodes utilisées pour la préparation des bases nor, à savoir :

I. — Oxydation permanganique en milieu aqueux basique (Merling, 1882).

II. — Distillation sèche des chlorhydrates (Ladenburg, 1883).

III. — Déplacement par l'acide iodhydrique à chaud (Ciamician et Silber, 1891).

IV. Action du bromure de cyanogène (von Braun, 1900).

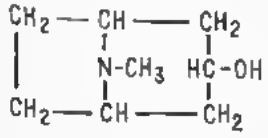
(*) Obtenu par dégradation de la narcotine.

Source : MNHN, Paris

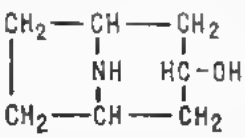
V. — Action de l'acide hypochloreux (Willstater et Iglauer, 1900).
VI. — Action de l'azodicarboxylate d'éthyle (Diels et Fisher, 1914).
VII. — Passage par les aminoxydes (Polonovski, 1927).
VIII. — Action de l'acide nitreux (Speyer et Walther, 1930).
IX. — Chauffage avec des acides organiques (Von Braun et Weisbach, 1930).
X. — Oxydation permanganique en milieu neutre et oxydation par l'oxyde d'argent (Späth et coll., 1936).
XI. — Action du chlorure de thionyle (Martin et Mitchell, 1940).

1 Oxydation permanganique en milieu aqueux basique

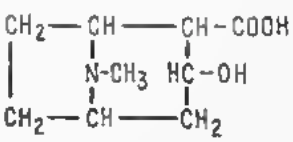
Dès 1883 Merling [6] prépara de la tropigénine ou nortropine par oxydation permanganique de la tropine en milieu aqueux alcalin.



* tropine ou tropanol



nortropine



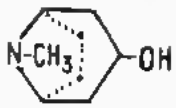
ecgonine

Le rendement était faible et on devait mettre en œuvre des quantités importantes de produits, telles que : 20 g de tropine en solution dans 1 litre de potasse aqueuse à 1 %, traités par 15 g de permanganate dissous dans 3 litres d'eau. La base nor était séparée à l'état de sel après élimination d'un abondant précipité d'hydrate de manganèse. Merling décrivit le chloroaurate, le chloroplatinate, l'iodhydrate et le dérivé nitroso de la nortropine.

L'oxydation permanganique alcaline permit encore la N-déméthylation de la L-ecgonine [7] et de la D-pseudoecgonine [8].

L'impossibilité d'obtenir une action sélective sur le N-méthyle et les faibles rendements qui en résultaient firent que cette technique a été délaissée.

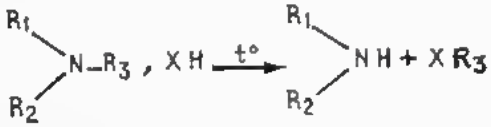
(*) La juxtaposition d'un noyau pyrrolidinique et d'un noyau pipéridinique apparaît mieux dans la représentation suivante :



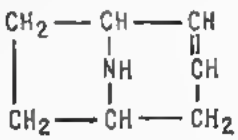
Source : MNHN, Paris

II Distillation sèche des chlorhydrates

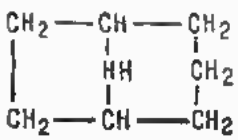
La distillation sèche des sels halogénés d'amines tertiaires conduit classiquement à des bases secondaires ayant perdu leur plus petit substituant.



En opérant dans un courant de gaz chlorhydrique Ladenburg [9] réussit à préparer : la nortropine, la nortropidine et le nortropane, à partir des bases méthylées correspondantes :



notropidine

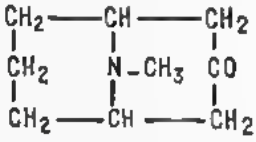


nortropane

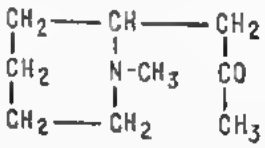
Les produits ainsi obtenus sont très impurs ; ils doivent être redistillés sur sodium puis purifiés sous forme de nitrosamines. D'autre part peu de substances naturelles supportent un tel traitement sans risques de dégradation.

III — Action de l'acide iodhydrique

Etendant une methode classique de déméthylation des esters de phénols aux N-méthyles, Ciamician et Silber [10] utilisèrent l'acide iodhydrique concentré bouillant pour la preparation des dérivés nor d'alcaloides du grenadier.



pseudopelletiérine*



N-méthylpipéridylpropanone*

(*) Ces substances sont deux des cinq alcaloides principaux isolés du grenadier (*Punica granatum* L.).

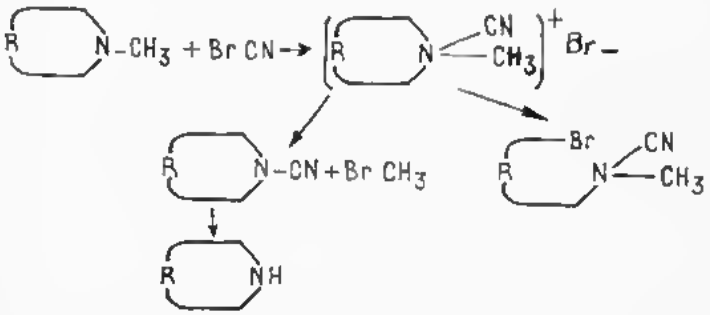
Source : MNHN, Paris

La réaction s'effectue vers 110° et, la liaison N-CH_3 étant beaucoup plus résistante que la liaison O-CH_3, le temps de chauffage doit être assez long, ce qui provoque généralement une forte dégradation de la molécule.

En fait la méthode est surtout intéressante dans des applications analytiques (cf. dosages de $-OCH_3$ et $N-CH_3$ d'après Zeisel ou Viebock et Brecher).

IV Action du bromure de cyanogène

Il est possible de déméthyler certaines bases tertiaires par action du bromure de cyanogène selon von Braun [11]. Dans un premier stade il y a fixation de Br CN sur l'azote puis, soit formation d'un dérivé cyané qui s'hydrolyse en base secondaire, soit ouverture du cycle azoté avec formation d'une bromométhylcyanamine.



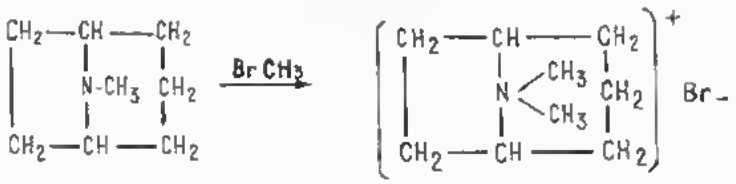
Généralement on fait réagir peu à peu la base à déméthyler sur une solution de bromure de cyanogène dans un solvant non miscible à l'eau. La réaction nécessite un chauffage variable suivant la base. L'amine n'ayant pas réagi est extraite par une solution aqueuse acidifiée et le bromure de méthyle éliminé par distillation. L'hydrolyse s'effectue dans l'acide chlorhydrique ou bromhydrique concentré, à l'ébullition.

La méthode est principalement utilisable pour des dégradations car elle conduit le plus souvent à l'ouverture du cycle azoté. Le déplacement du méthyle est inhibé systématiquement lorsque l'hétérocycle est complètement saturé ou possède une double liaison en β γ de l'azote. D'autre part le rendement peut être abaissé par la réaction du bromure de méthyle sur la base tertiaire avec formation d'un bromure d'ammonium quaternaire comme dans le cas du tropane : *(voir page suivante)*.

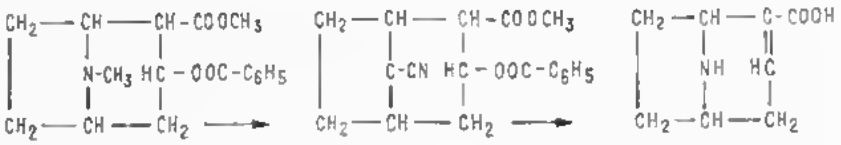
Enfin l'hydrolyse acide rend la technique inapplicable aux substances possédant des fonctions esters telles que la cocaïne. Cet alcaloïde est facilement déméthylé mais ne peut être transformé qu'en noranhydroecgonine.

Des nombreux travaux publiés sur la réaction de von Braun [12] on retiendra la préparation d'un certain nombre de dérivés déméthylés

Source : MNHN, Paris

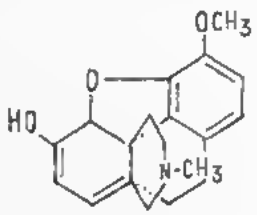


tropane — bromure de méthyl -tropanium

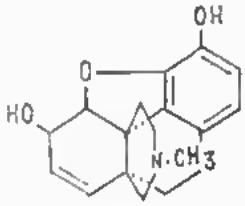


cocaïne — noranhydroecgonine

cyanés d'alcaloïdes du groupe de la morphine. Toutefois par suite de l'hydrolyse de leurs fonctions esters, ces composés ne permettent d'accéder qu'à la morphine (*). En outre les substances de ce groupe qui possèdent une double liaison en β γ de l'azote, comme la thébaïne, ne donnent que des bromométhylcyanamines.



thébaïne



morphine

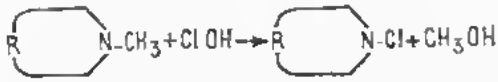
V. — Action de l'acide hypochloreux

Willstater et Iglauer [13] ont eu recours à l'acide hypochloreux pour déméthyler la tropidine, le tropane et la N-méthylpipéridine.

Les bases à déméthyler sont introduites lentement et en agitant dans une solution aqueuse d'acide hypochloreux où elles se transforment en N-chloramines.

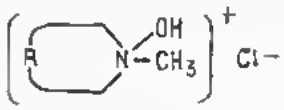
(*) C'est ainsi que l'héroïne ou diacétylmorphine conduit à la normorphine et non à la nordiacétylmorphine.

Source : MNHN, Paris



Ces N-chloramines sont des huiles qui, après avoir été extraites à l'éther, sont purifiées par distillation et réduites par l'amalgame de sodium ou le bisulfite. Les rendements seraient de l'ordre de 75%.

Par analogie avec la réaction de von Braun les auteurs ont supposé qu'il pourrait se former transitoirement le composé suivant :

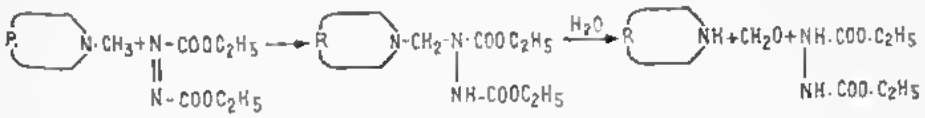


Or, cette formule correspond à celle des chlorhydrates d'aminoxydes, sels très stables pouvant subir sans altération l'action de l'acide hypochloreux. Aucun produit intermédiaire n'a pu être isolé, même lorsque Meisenheim [11] reprit la technique de Willstater et Iglauer pour désalcoyler la triméthylamine et la triéthylamine. Le mécanisme intime de la réaction n'a pas, à notre connaissance, été élucidé.

Aucune extension n'a été donnée à cette méthode.

VI Action de l'Azodicarboxylate d'éthyle

Une méthode élégante mais délicate proposée par Diels et Fisher [15] consiste à faire agir l'azodicarboxylate d'éthyle sur la base à déméthyler. Il se forme un dérivé articulé sur un pont méthylénique qui est ultérieurement arraché.



La déméthylation s'effectue en deux temps dans les conditions suivantes :

1° L'azodicarboxylate d'éthyle est ajouté goutte à goutte à une solution acétonique de la base à déméthyler ; on laisse les réactifs en contact 30 minutes environ, la solution passant du rouge au jaune. On élimine ensuite le solvant par distillation sous vide et on recupère un produit pulvérulent qui est un hydrazodicarboxylate d'éthyle substitué.

2° L'hydrazodicarboxylate est décomposé en le faisant bouillir dans deux fois son poids d'acide chlorhydrique N jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de formaldéhyde.

Source : MNHN, Paris

Le rendement global serait de l'ordre de 10 %.

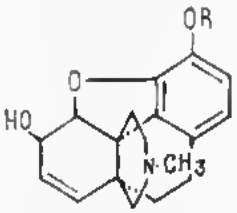
L'azodicarboxylate d'ethyle est préparé en faisant agir le chloroformiate d'éthyle sur l'hydrazine et en traitant le produit ainsi obtenu par cinq fois son volume d'acide nitrique concentré.

$$2\ ClCOOC_2H_5 + H_2N-NH_2 \longrightarrow C_2H_5COOHN-NH-COOC_2H_5 + 2\ ClH$$

$$\downarrow NO_3H$$

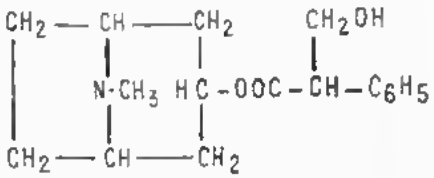
$$C_2H_5COON=N-COOC_2H_5$$

Diels et Fischer ont ainsi N-déméthyle la codéine et la morphine. D'après ces auteurs la méthode serait même applicable à l'atropine dont la fonction ester resisterait au traitement chlorhydrique.



codéine R = CH_3

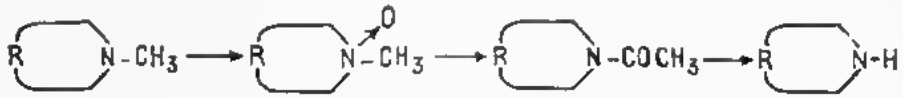
morphine R = H



atropine

VII Méthode de Max et Michel Polonovski

Les travaux de Max et Michel Polonovski [16] sur la préparation des bases nor constituent vraisemblablement la plus importante contribution à l'étude systématique de la N-déméthylation des bases tertiaires naturelles. Nous nous étendrons donc plus particulièrement sur cette méthode qui consiste à préparer l'aminoxyde de la base à déméthyler puis à soumettre celui-ci à l'action de l'anhydride acétique pour aboutir à une base tertiaire N-acétylée qu'il ne reste plus qu'à hydrolyser.



A — Préparation et propriétés des aminoxydes

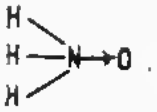
Les aminoxydes s'obtiennent en faisant réagir un peroxyde, principalement l'eau oxygénée à 30 % (et aussi des peracides ou l'ozone) sur une solution de base tertiaire dans l'eau, l'éthanol, l'acetone ou l'acide acétique. Les réactifs sont simplement laissés en contact pendant plu-

Source : MNHN, Paris

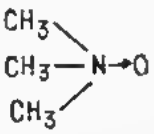
sieurs jours ou chauffés au bain-marie pendant quelques heures. Les N-oxydes sont repris après concentration du solvant par cristallisation directe ou après salification.

Ces composés possèdent les caractères des ammoniums quaternaires. Ils donnent des sels parfaitement cristallisés. Peu solubles dans l'éther, le benzène, l'acétone, l'éther de pétrole, ils sont très hydrosolubles et quelquefois fortement hygroscopiques. Lorsqu'ils sont purs les aminoxydes ne se comportent pas comme des peroxydes, l'action peroxydante constatée par certains auteurs n'étant due qu'à une rétention d'eau oxygénée.

On peut faire ressortir une analogie entre les aminoxydes et les dérivés de substitution de l'hydroxylamine. En effet, une forme tautomère de l'hydroxylamine correspondrait à la représentation :



étant donné, que, traitée par I CH_3, elle donne un composé qui s'identifie au N-oxyde de la triméthylamine.



Le retour aux bases initiales ne s'obtient que par chauffage vers 150° ou par réduction, soit avec le zinc ou le fer et l'acide acétique, soit par l'anhydride sulfureux.

Ainsi les aminoxydes sont des corps parfaitement définis et stables (*) permettant de réaliser dans un grand état de pureté le premier stade de la déméthylation.

On doit souligner l'importance des recherches de Max et Michel Polonovski sur la préparation et les propriétés des aminoxydes de substances naturelles. Différents aminoxydes, d'alcaloïdes en particulier [17, 18, 19, 20, 21] étaient déjà connus lorsque ces chercheurs découvrirent le N-oxyde naturel de l'ésérine ou génésérine [22] mais aucune étude antérieure n'avait eu l'ampleur de celles que leur suscita cette découverte [23, 24, 25].

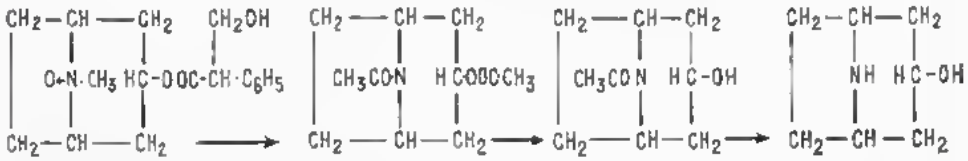
(*) La stabilité et la grande solubilité dans l'eau des N-oxydes d'alcaloïdes ou « génalcaloïdes » leur a valu d'intéressantes applications thérapeutiques ; les phénomènes digestifs n'altèrent pas ces dérivés qui ne sont réduits que dans des cellules électives où se régénèrent les bases physiologiquement actives.

Source : MNHN, Paris

B - Déméthylation proprement dite

Le deuxième stade de la N-déméthylation est réalisé en soumettant les N-oxydes à l'action de l'anhydride acétique. La réaction étant exothermique on refroidit d'abord pour éviter qu'il ne se forme des goudrons par polymérisation ; on termine au bain-marie.

Toutes les fonctions acétylables se trouvent bloquées mais sont libérées par une hydrolyse qui peut être conduite par étapes successives car les N-oxydes résistent beaucoup plus que les O-acétyles. Par exemple le N-oxyde d'atropine (a) donne l'acétyl tropate de N-acétylnortropanol (b). Ce dernier, traité pendant trois heures à reflux par de la potasse éthanolique normale se transforme en N-acétyl nortropanol (c) qui n'est hydrolysé en nortropanol (d) que par la potasse concentrée.



(a) (b) (c) (d)

L'anhydride acétique peut être remplacé par du chlorure d'acétyle en présence d'acétate de sodium sec.

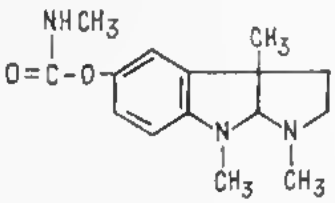
C - Domaine d'application

De nombreux alcaloïdes ont pu être N-déméthylés par la méthode de Polonovski mais il existe trois sortes de restrictions :

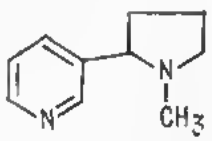
1° Les substances possédant des fonctions esters sont hydrolysées (cf. atropine), quelquefois même pendant la préparation du N-oxyde.

2° Les substances sensibles à l'oxydation peuvent être altérées par les agents peroxydants (ésérine).

3° Les substances dans lesquelles l'hétérocycle azoté n'est pas complètement saturé ne donnent pas de N-oxyde. C'est ainsi que l'on ne peut agir que sur l'un des deux N-méthyl de l'ésérine ; par contre, la N-déméthylation de la nicotine se fait sans réaction secondaire.



ésérine

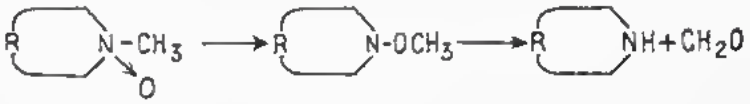


nicotine

Source : MNHN, Paris

D Mécanisme réactionnel

La faculté de transposition de l'oxygène des N-oxydes amena Max et Michel Polonovski à proposer le schéma suivant :

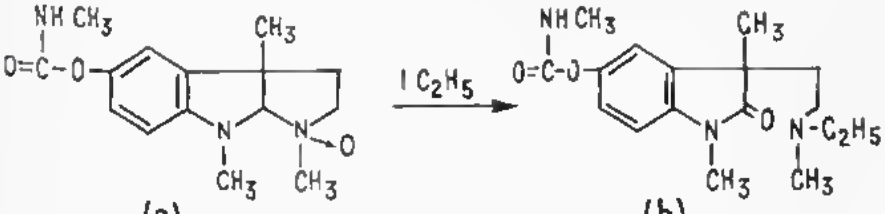


Il se formerait une molécule intermédiaire dont l'azote serait l'équivalent de celui d'un ester d'hydrazine substitué. Cette molécule se transformerait ensuite par oxydation interne pour donner l'amine secondaire.

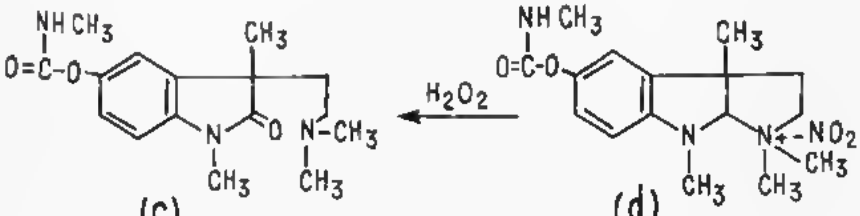
La mobilité de l'oxygène des N-oxydes avait été en effet mise en évidence dans plusieurs travaux sur les alcaloïdes. Pinner et Wolffenstein [26] avaient notamment transformé le N-oxyde de la nicotine en pseudonicotinoxyde sous l'action de l'acide chlorhydrique à 140°.

pseudonicotinoxyde

En chauffant la genesérine (a) avec de l'iodure d'éthyle en tube scellé, Max et Michel Polonovski avaient eux-mêmes réussi à obtenir l'oxéséréthine (b) ; et, pour démontrer que l'iode n'intervenait pas dans la trans-



(a) (b)

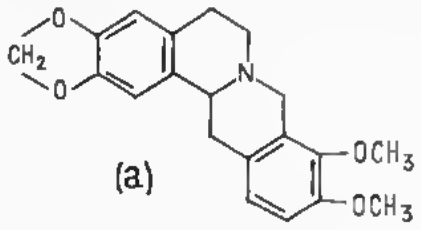


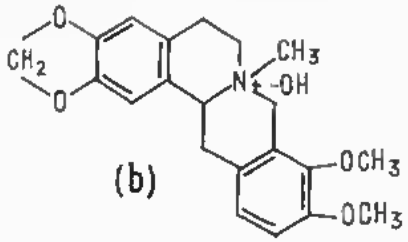
(c) (d)

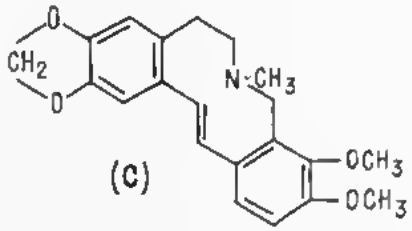
Source : MNHN, Paris

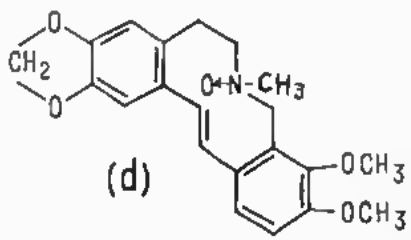
position ils préparèrent l'oxésérinéthine (e) en abandonnant en contact pendant 24 h le nitrométhylate d'ésérine (d) avec de l'eau oxygénée à 20 volumes.

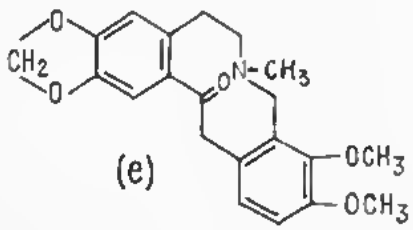
C'est également par une transposition de l'oxygène d'un N-oxyde que Haworth et Perkin Jr [27] avaient pu passer de la berbérine à l'allocryptopine. Partant de la tétrahydroberberine (a) ils obtinrent la base méthine correspondante (b) par simple agitation de l'iodométhylate avec de l'oxyde d'argent ; puis, par déshydratation sous vide, l'anhydrométhyl canadine (c). Cette dernière base traitée à 0° par une solution d'acide perbenzoïque fournit un N-oxyde (d) qui chauffé dans un mélange d'acides acétique et chlorhydrique se transposa en allocryptopine (e).











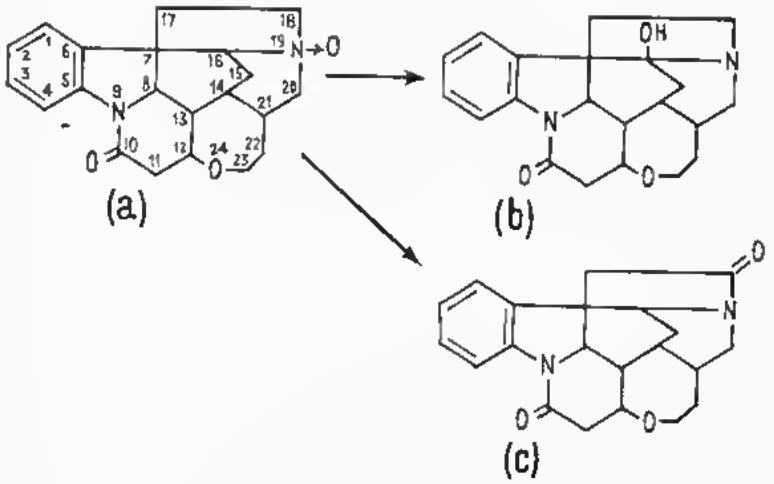
Récemment, Schreier [28] a montré que le N-oxyde de la strychnine (a) se transposait non seulement en pseudo strychnine (b) mais aussi en dérivé 18-oxo (c) *(voir page suivante)*.

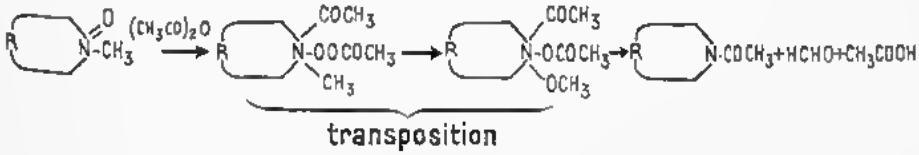
Ainsi la théorie proposée est pleinement en accord avec les données expérimentales.

Max et Michel Polonovski [16] supposaient en outre qu'il pouvait y avoir, transitoirement, les réactions suivantes (*) :

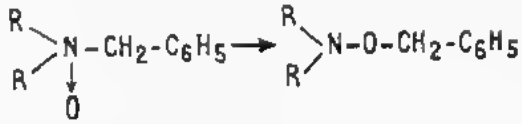
(*) Formules données par les auteurs (1927).

Source : MNHN, Paris

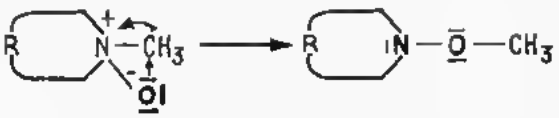




En fait, la transposition est analogue à celle des N-oxydes de benzyl-dialcoylamines en O-benzyl dialcoylamines [29] et correspondrait à un



transfert électronique concerté s'effectuant par le jeu d'intermédiaires triangulaires selon le schéma ci-après :

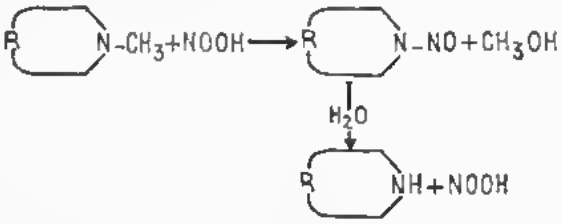


VIII Action de l'acide nitreux

Une très intéressante N-déméthylation de la morphine et de ses dérivés a été obtenue par l'intermédiaire des dérivés nitroso de ces alcaloïdes que l'on soumet à une hydrolyse acide (Speyer et Walther [30]).

Source : MNHN, Paris

Pour préparer les dérivés nitroso on met les bases en contact avec une solution de nitrite de sodium à 20 %, maintenue vers 70° et dans laquelle on verse goutte à goutte de l'acide sulfurique 2 N. Les dérivés nitroso



précipitent spontanément. On termine la déméthylation par une hydrolyse chlorhydrique en milieu hydroéthanolique à la suite de laquelle on obtient des chlorhydrates de bases nor.

Le grand intérêt de la méthode est que les fonctions ester de substances telles que l'héroïne (diacétyl morphine) ne sont pas altérées.

IX – Chauffage avec des acides organiques

Von Braun et Weissbach [31] ont préparé la nornicotine en chauffant des quantités équimoléculaires de nicotine et d'acide benzoïque ou d'acide hydrocinnamique. Les rendements ne sont pas très bons ; il se forme accessoirement 3 ou 4 bases qui, avec la nicotine non transformée, obligent à une séparation laborieuse.

Cette méthode doit être considérée plus comme un mode d'obtention que comme un procédé de préparation.

X – Oxydation par le permanganate en milieu neutre et par l'oxyde d'argent

La technique d'oxydation directe du N-méthyle a été reprise par Späth et ses collaborateurs [32] dans le cas de la nicotine. L'oxydation conduite en milieu neutre, à froid, avec des solutions diluées (3,91 g de permanganate de potassium dans 700 cm_3 d'eau agissant goutte à goutte sur 6 g de nicotine dans 700 cm_3 d'eau) constitue une nette amélioration par rapport à la technique de Mediano mais le rendement est encore faible.

Ces auteurs ont obtenu des résultats plus satisfaisants en agitant une solution aqueuse de la base (10 g de nicotine dans 100 cm_3 d'eau) avec un excès d'hydroxyde d'argent (l'hydroxyde précipité de 170 g de NO_3Ag).

Source : MNHN, Paris

Dans les deux cas :

— l'agent oxydant est éliminé par filtration ;
— les bases sont extraites à l'éther ;
- la nicotine est éliminée du mélange de bases par entraînement à la vapeur d'eau ;
- la normicotine est purifiée par distillation.

La purification est plus laborieuse lorsqu'on oxyde avec le permanganate.

XI Action du chlorure de thionyle

Il est à signaler un curieux exemple de N-déméthylation dû à Martin et Mitchell [33] au cours de leur étude de la valéroïdine, alcaloïde tiré d'une plante australienne du genre *Duboisia*. Cet alcaloïde est l'ester isovalérianique d'un dihydroxytropane de structure non entièrement élucidée. Afin de remplacer l'un des hydroxyles par du chlore et de pouvoir en fixer la position, l'alcaloïde a été chauffé à reflux pendant 6 heures dans du chlorure de thionyle. Contrairement aux prévisions, il se forma de la norvaléroïdine qui fut caractérisée par son dérivé nitroso et sa transformation en iodométhylate de valéroïdine après chauffage avec de l'iodure de méthyle dans le méthanol.

Conclusion

Ainsi il n'existe pas de méthode générale de N-déméthylation de molécules complexes telles que le sont souvent les bases naturelles et en particulier les alcaloïdes.

Nous avons vu que l'application de toutes les méthodes se trouve toujours limitée parce qu'une opération chimique indispensable altère systématiquement un ou plusieurs groupes fonctionnels.

La préparation des bases nor est donc un cas d'espèce ; le choix de la technique à utiliser dépend de l'ensemble structural et fonctionnel de chaque molécule possédant un N-méthyle.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Woodman (A. M.). — *Nature*, 1956, *177*, 1046.
[2] Gaudem (J. H.). — *Nature*, 1956, *177*, 1046.
[3] Matthiessen (A.) et Foster (G. C.). — *J. Chem. Soc.*, 1863, 361.
[4] Matthiessen (A.). — *J. Chem. Soc.*, 1868, 358.
[5] Mathieu (J. P.) et Petit (A.). — Pouvoir rotatoire naturel des stéroïdes, 1956, p. 65, Masson, Paris.
[6] Meerling. — *Ann.*, 1882, *216*, 329.

Source : MNHN, Paris

[7] EINHORN (A.). — *Ber.*, 1881, *21*, 3029.
[8] EINHORN (A.) et FRIENGLAENDER (A.). — *Ber.*, 1893, *26*, 1182.
[9] LADENBURG (A.). — *Ber.*, 1883, *16*, 1108.
[10] CIAMICIAN (G.) et SILBER (P.). — *Ber.*, 1891, *27*, 2851.
[11] VON BRAUN (J.). — *Ber.*, 1900, *33*, 1138.
[12] HAGEMAN (H. A.). — Organic Reactions, VII, 1953, p. 198-262. John Wiley, Londres.
[13] WILLSTAETER (R.) et HOLAENDER (F.). — *Ber*, 1900, *33*, 1636.
[14] MEISENHEIMER (J.). — *Ber.*, 1913, *46*, 1148.
[15] DIELS (O.) et FISCHER (E.). — *Ber.*, 1914, *47*, 2043.
[16] POLONOVSKI (M.) et POLONOVSKI (M.). — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1927, 1190.
[17] AUERBACH (M.) et WOLFFENSTEIN (R.). — *Ber.*, 1901, *34*, 2111.
[18] WAFKNAGEL (R.) et WOLFFENSTEIN (R.). — *Ber.*, 1901, *37*, 3238.
[19] PICTET (A.) et JENNY (G.). — *Ber.*, 1907, *40*, 1172.
[20] FREUND (M.) et MEYER (G.). — *Ber.*, 1910, *44*, 3310.
[21] SPEYER (E.) et WALTHER (L.). — *Ber.*, 1930, *63*, 852.
[22] POLONOVSKI (M.) et POLONOVSKI (M.). — *Bull. Soc. Chim. Fr* ,1915, 252.
[23] POLONOVSKI (M.) et POLONOVSKI (M.). — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1924, *35*, 365.
[24] POLONOVSKI (M.) et POLONOVSKI (M.). — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1925, 744.
[25] POLONOVSKI (M.) et POLONOVSKI (M.). — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1926, 1147.
[26] PINNER (A.) et WOLFFENSTEIN (R.). — *Ber.*, 1891, *24*, 61.
[27] HAWORTH (R. D.) et PERKIN (W. H. Jr). — *J. Chem. Soc.*, 1926, *129*, 445.
[28] SCHEFER (P. J.). — *J. Chem. Soc.*, 1960, *82*, 193.
[29] MATHIEU (J. P.) et ALLAIS (A.). — Principes de Synthèse Organique, 1957, p. 317. Masson, Paris.
[30] SPEYER (E.) et WALTHER (L.). — *Ber.*, 1930, *63*, 852.
[31] VON BRAUN (J.) et WEISBACH (K.). — *Ber.*, 1930, *63*, 2018.
[32] SPATH (E.), MARION (L.) et ZAJIC (E.). — *Ber.*, 1936, *69*, 251.
[33] MARTIN (W. F.) et MITCHELL (W.). — *J. Chem. Soc.*, 1910, 1155.

LIB. DU MUSEUM D'HIST. NATUR.

Achevé d'imprimer le 15 Juillet 1962.

Printed in France. *Le Directeur-Gérant :* Prof. E. SÉGUY

PIERRE ANDRÉ, IMP., 244 BOULEVARD RASPAIL, PARIS 14,
Dépôt légal : 3e trimestre 1962.

Source : MNHN, Paris